

gut gesättigtes System angesprochen werden. Mit gewissen Laufmitteln ist eine weitgehende Reproduzierbarkeit erreichbar, während mit anderen unbrauchbare Resultate erzielt werden. Die Laufzeit kann dabei kürzer oder länger als in der gesättigten Normalkammer sein und die Diffusion kleiner oder grösser. 3. Die gesättigte Schmalkammer wird ausser zur Untersuchung theoretischer Fragen kaum benützt werden. Für die Bestimmung absoluter Rf-Werte dürfte nach diesen Ergebnissen nur die horizontale Chromatographie in gesättigter Schmalkammer herangezogen werden, da in diesem System ein maximaler Sättigungsgrad vorliegt, jedoch im Gegensatz zu vertikaler Auftrennung kein rückläufiger Gradient auftritt.

Die Unterstützung dieser Arbeit durch den EMIL-BARELL-FONDS sei auch an dieser Stelle herzlichst verdankt.

#### ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird eine neue, einfache Schmalkammer zur aufsteigenden Dünnschichtchromatographie beschrieben.

2. Der Einfluss der Kammersättigung in der Dünnschichtchromatographie wurde mit Hilfe von 4 verschiedenen Trennkammern unterschiedlichen Sättigungsgrades untersucht.

3. Es wurde u. a. festgestellt, dass ungesättigte Schmalkammern nicht für alle Trennprobleme benützlich sind.

Forschungslaboratorium der  
Neurologischen Universitätsklinik  
Basel, Socinstrasse 55

### 188. Regel zur Abschätzung der Aciditätskonstanten von Cyclohexancarbonsäuren<sup>1)2)</sup>

von P. F. Sommer<sup>3)</sup>, C. Pascual, V. P. Arya<sup>4)</sup> und W. Simon

(6. VI. 63)

Carboxylgruppen äquatorialer und axialer Lage von Cyclohexancarbonsäuren unterscheiden sich deutlich in ihrer Acidität<sup>1)5)6)7)8)</sup>. Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, beträgt die Differenz in der freien Energie zwischen Cyclohexancarbonsäure mit axialer und dem Epimeren mit äquatorialer Carboxylgruppe etwa 1,6 kcal/Mol und jene für das korrespondierende Anion rund 2,2 kcal/Mol<sup>5)6)8)</sup>. Die um 0,5 pK<sub>MCS</sub>\*

<sup>1)</sup> Vgl. auch P. F. SOMMER, V. P. ARYA & W. SIMON, *Tetrahedron Letters* Nr. 20, 18 (1960).

<sup>2)</sup> Vgl. auch P. F. SOMMER, Diss. ETH, Zürich 1961.

<sup>3)</sup> Gegenwärtige Adresse: Firma HOFFMANN-LA ROCHE & Co., AG., Basel.

<sup>4)</sup> Gegenwärtige Adresse: CIBA RESEARCH CENTER, GOREGAON, Bombay.

<sup>5)</sup> R. D. STOLOW, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 5806 (1959).

<sup>6)</sup> M. TICHÝ, J. JONÁŠ & J. SICHER, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* 24, 3434 (1959).

<sup>7)</sup> J. F. J. DIPPY, S. R. C. HUGHES & J. W. LAXTON, *J. chem. Soc.* 1954, 4102.

<sup>8)</sup> H. VAN BEKKUM, P. E. VERKADE & B. M. WEPSTER, *Kon. nederl. Akad. Wetensch. (Amsterdam), Proc. Ser. B*, 64, 161 (1961).

Einheiten<sup>9)</sup> geringere Acidität des axialen Isomeren kann darauf zurückgeführt werden, dass die Solvatation des korrespondierenden Anions gegenüber derjenigen des äquatorialen Isomeren eine Hinderung von etwa 0,6 kcal/Mol erfährt<sup>5) 6) 10)</sup>. Diese zusätzliche Hinderung der Solvatation beruht im wesentlichen auf Wechselwirkungen mit axialen Substituenten in  $\gamma$ -Stellung zu der ebenfalls axialen Carboxylgruppe (1:3-Wechselwirkung):



Unter der Annahme, dass sich die Einflüsse dieser axialen Substituenten additiv verhalten, ergibt sich für ein axiales Wasserstoffatom in  $\gamma$ -Stellung zu einer Carboxylgruppe axialer Lage relativ zu der Säure ohne derartige Wechselwirkung ein  $pK_{MCS}^*$ -Inkrement von 0,25 Einheiten. Im Gültigkeitsbereich dieser Annahme dürfte für gewisse Spezialfälle eine Abschätzung der  $pK_{MCS}^*$ -Werte auf Grund der Abzählung der vorhandenen 1:3-Wechselwirkungen möglich sein<sup>1)</sup>.

Tabelle 1. Unterschiede in der freien Energie für Cyclohexancarbonsäuren und die korrespondierenden Anionen

Lösungsmittel	$\Delta\Delta F = \Delta F$ (axial)- $\Delta F$ (äquatorial) bei 25°C [kcal/Mol]		$\Delta pK = pK$ (axial)- $pK$ (äquatorial) (25°C)		Literatur
	$C_6H_{11}COOH$	$C_6H_{11}COO^\ominus$	aus $\Delta\Delta F$	*)	
Wasser	1,7 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,4	0,5	-	5)
Methylcellosolve/Wasser (80/20 Gew.-Proz.)	1,6 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,3	0,4	0,48	6)
Äthanol/Wasser (50/50 Vol.-Proz.)	1,5	2,1	0,4	0,50	11)
Dimethylformamid/Wasser (66/34 Vol.-Proz.)				0,44	5)

\*) Diese Werte entsprechen der Differenz in den  $pK$ -Werten von *cis*- und *trans*-4-*t*-Butyl-cyclohexancarbonsäure.

Der Anwendungsbereich für die Voraussage der  $pK_{MCS}^*$ -Werte von Cyclohexancarbonsäuren lässt sich erweitern, indem der Einfluss von Substituenten in  $\alpha$ -Stellung zur Carboxylgruppe mitberücksichtigt wird. Ein Anhaltspunkt über die Beeinflussung der Acidität von Carbonsäuren vom Typ R-COOH durch den Substituenten R ergibt sich aus nachstehender Figur, in der die  $pK_{MCS}^*$ -Werte einer Reihe

<sup>9)</sup> Die  $pK_{MCS}^*$ -Werte sind die negativen dekadischen Logarithmen von scheinbaren Aciditätskonstanten, die nach einem früher ausführlich beschriebenen Standardverfahren im Lösungsmittelsystem 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve/20 Gew.-Proz. Wasser bestimmt wurden. Vgl. W. SIMON, *Helv. 41*, 1835 (1958).

<sup>10)</sup> D. H. R. BARTON, *Experientia 6*, 316 (1950); G. S. HAMMOND & D. H. HOGLE, *J. Amer. chem. Soc. 77*, 338 (1955).

<sup>11)</sup> W. SIMON, unveröffentlichte Ergebnisse.

von Verbindungen in Funktion der TAFT'schen polaren Substituentenkonstanten  $\sigma^*$ <sup>12)</sup> dargestellt sind. Wird am Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Stellung zur Carboxylgruppe ein Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe bzw. durch die Anellierung eines Ringes substituiert, ändert sich  $\sigma^*$  um  $-0,10$  bis  $-0,12$  Einheiten<sup>12)</sup>, entsprechend einem mittleren  $pK_{MCS}^*$ -Inkrement von  $0,22$  (vgl. Figur).

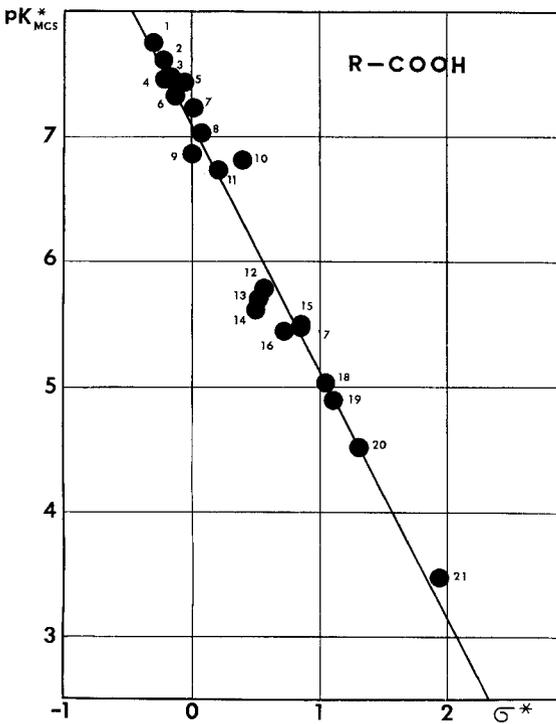
Ausgehend von der Tatsache, dass der  $pK_{MCS}^*$ -Wert von Cyclohexancarbonsäure<sup>13)</sup>  $7,44$  beträgt<sup>11)</sup>, lassen sich somit die  $pK_{MCS}^*$ -Werte alicyclischer Monocarbonsäuren unter gewissen Voraussetzungen entsprechend der folgenden als Regel zu bewertenden Gleichung abschätzen<sup>1)</sup>:

$$pK_{MCS}^* = 7,44 + a \cdot 0,25 + b \cdot 0,22$$

a: Anzahl 1:3-Wechselwirkungen

b:  $\begin{cases} b = 1: \alpha\text{-Me, Ringverknüpfung in } \alpha \\ b = 0: \alpha\text{-H} \end{cases}$  (1)

Für sämtliche Verbindungen eindeutig bekannter Konformation, die zur Messung gelangten, sind in Tab. 2 die nach Gleichung (1) berechneten  $pK_{MCS}^*$ -Werte den



$pK_{MCS}^*$ -Werte von R-COOH in Funktion der polaren Substituentenkonstanten

1: Pivalinsäure, 2: Diäthyllessigsäure, 3: Cyclohexancarbonsäure, 4:  $\alpha$ -Methylbuttersäure, 5: Cyclohexyllessigsäure, 6: Isovaleriansäure, 7:  $\gamma$ -Phenylbuttersäure, 8:  $\beta$ -Phenylpropionsäure, 9: Essigsäure, 10: Diphenyllessigsäure, 11: Phenyllessigsäure, 12: Glykolsäure, 13: Methoxyessigsäure, 14: Ameisensäure, 15: Jodessigsäure, 16: Mandelsäure, 17: Phenoxyessigsäure, 18: Chloressigsäure, 19: Fluoressigsäure, 20: Cyanessigsäure, 21: Dichloressigsäure.

<sup>12)</sup> R. W. TAFT JR., in M. S. NEWMAN, Steric Effects in Organic Chemistry, New York 1956, S. 556.

<sup>13)</sup> Die Population des Epimeren mit axialer Lage der Carboxylgruppe liegt bei 5% und ist im Rahmen der Messgenauigkeit der  $pK_{MCS}^*$ -Werte (Standardabweichung  $s = 0,04$   $pK_{MCS}^*$ -Einheiten<sup>9)</sup>) zu vernachlässigen.

Tabelle 2. Gemessene und berechnete  $pK_{MCS}^*$ -Werte

Säure		I	a	b	$pK_{MCS}^*$		Herkunft der Probe, Literatur
					ber. nach (1)	gef.	
<i>trans</i> -4-Methyl-cyclohexancarbonsäure		I	0	0	7,44	7,42	J. SICHER <sup>6)</sup>
<i>cis</i> -4- <i>t</i> -Butyl-cyclohexancarbonsäure		II	2	0	7,94	7,91	J. SICHER <sup>6)</sup>
<i>trans</i> -4- <i>t</i> -Butyl-cyclohexancarbonsäure		III	0	0	7,44	7,43	J. SICHER <sup>6)</sup>
<i>trans</i> -3- <i>t</i> -Butyl-cyclohexancarbonsäure		IV	2	0	7,94	7,96	J. SICHER <sup>6)</sup>
<i>cis</i> -3- <i>t</i> -Butyl-cyclohexancarbonsäure		V	0	0	7,44	7,44	J. SICHER <sup>6)</sup>
<i>trans</i> -Decalin-2-carbonsäure		VI	2	0	7,94	7,88	W. G. DAUBEN <sup>14)</sup>
<i>trans</i> -Decalin-2-carbonsäure		VII	0	0	7,44	7,51	W. G. DAUBEN <sup>14)</sup>
<i>cis</i> -Decalin-2-carbonsäure		VIII	0	0	7,44	7,56	W. G. DAUBEN <sup>14)</sup>
<i>cis</i> -Decalin-1-carbonsäure		IX	1	0	7,69	7,72	W. G. DAUBEN <sup>14)</sup>
<i>trans</i> -Decalin-1-carbonsäure		X	1	0	7,69	7,58	W. G. DAUBEN <sup>14)</sup>

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Säure					pK <sub>MCS</sub>		Herkunft der Probe, Literatur
			a	b	ber. nach (1)	gef.	
<i>cis</i> -Decalin-9-carbonsäure		XI	2	1	8,16	8,17	P. D. BARTLETT <sup>15)</sup>
<i>trans</i> -Decalin-9-carbonsäure		XII	4	1	8,66	8,58	P. D. BARTLETT <sup>15)</sup>
4,9-Dimethyl-4-carboxy- <i>trans</i> -decalin		XIII	1	1	7,91	8,00	P. C. DUTTA <sup>16)</sup>
4,9-Dimethyl-4-carboxy- <i>cis</i> -decalin		XIV	1	1	7,91	7,96	P. C. DUTTA <sup>16)</sup>
4,4-Dimethyl-9-carboxy- <i>trans</i> -decalin		XV	4	1	8,66	8,86	R. F. C. BROWN <sup>17)</sup>
4,4-Dimethyl-9-carboxy- <i>cis</i> -decalin		XVI	2	1	8,16	8,30	R. F. C. BROWN <sup>17)</sup>
Pimarsäure		XVII	1	1	7,91	7,90	D. ARIGONI <sup>18)</sup>
Sandaracopimar-säure		XVIII	1	1	7,91	7,94	O. E. EDWARDS <sup>18)</sup>
Isopimarsäure		XIX	1	1	7,91	7,98	R. V. LAWRENCE <sup>20)</sup>

Tabelle 2 (Fortsetzung)

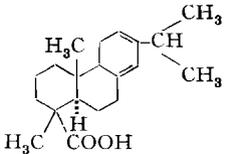
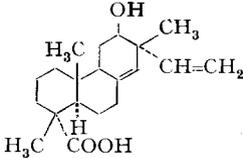
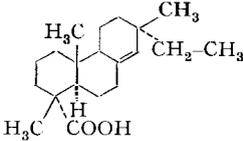
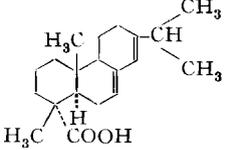
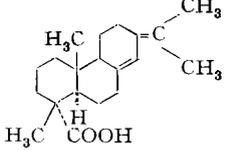
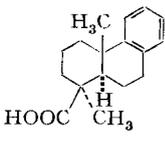
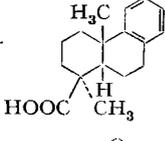
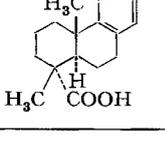
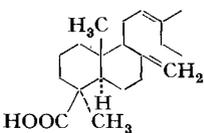
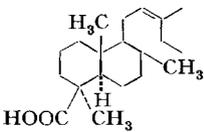
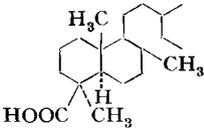
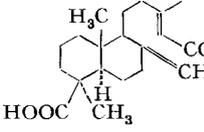
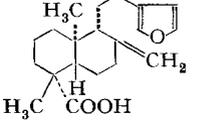
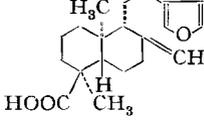
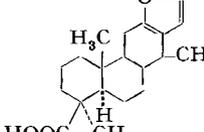
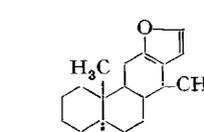
Säure	a	b	pK <sub>MCS</sub>		Herkunft der Probe, Literatur
			ber. nach (1)	gef.	
Lävopimarsäure 	1	1	7,91	7,90	R. V. LAWRENCE <sup>21)</sup>
6β-Hydroxy-sandaracopimar-säure 	1	1	7,91	7,85	O. E. EDWARDS <sup>22)</sup>
Dihydrosandaracopimar-säure 	1	1	7,91	8,05	O. E. EDWARDS <sup>22)</sup>
Abietinsäure 	1	1	7,91	7,93	B. G. ENGEL <sup>23)</sup>
Neoabietinsäure 	1	1	7,91	7,94	R. V. LAWRENCE <sup>24)</sup>
<i>trans</i> -Desoxypodocarpsäure 	3	1	8,41	8,45	P. C. DUTTA <sup>25)</sup>
<i>cis</i> -Desoxypodocarp-säure 	2	1	8,16	8,00	P. C. DUTTA <sup>25)</sup>
Desisopropyl-dehydroabietinsäure 	1	1	7,91	7,80	M. OHTA <sup>25)</sup> <sup>26)</sup>

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Säure		a	b	pK <sub>MCS</sub>		Herkunft der Probe, Literatur	
				ber. nach (1)	gef.		
Desisopropyl-allo-dehydroabietinsäure		XXVIII	1	1	7,91	7,91	M. OHTA <sup>26)</sup>
		XXIX	3	1	8,41	8,46	P. C. DUTTA <sup>27)</sup>
Dehydroabietinsäure		XXX	1	1	7,91	7,92	O. JEGER <sup>28)</sup>
O-Methyl-7-methyl-podocarpsäure		XXXI	3	1	8,41	8,43	R. H. BIBLE <sup>29)</sup>
Podocarpsäure		XXXII	3	1	8,41	8,44	B. G. ENGEL <sup>30)</sup>
		XXXIII	3	1	8,41	8,47	R. C. CAMBIE <sup>31)</sup>
Communsäure		XXXIV	3	1	8,41	8,29	H. ERDTMAN <sup>32) 33)</sup>

Tabelle 2 (Schluss)

Säure	a	b	pK <sub>MCS</sub>		Herkunft der Probe, Literatur		
			ber. nach (1)	gef.			
Dihydrocommunsäure		XXXV	3	1	8,41	8,64	H. ERDTMAN <sup>33)</sup>
Tetrahydrocommunsäure		XXXVI	3	1	8,41	8,65	H. ERDTMAN <sup>33)</sup>
Hexahydrocommunsäure		XXXVII	3	1	8,41	8,61	H. ERDTMAN <sup>33)</sup>
Agathendicarbon-säure-monomethyl-ester		XXXVIII	3	1	8,41	8,50	B. G. ENGEL <sup>34)</sup>
Daniellsäure		XXXIX	3	1	8,41	8,60	G. OURISSON <sup>35)</sup>
Polyalthsäure		XI	1	1	7,91	7,93	T. R. GOVINDA-CHARI <sup>24)</sup>
Vouacapensäure		XL1	3	1	8,41	8,52	F. E. KING <sup>36)</sup>
Vinhaticoensäure		XLII	1	1	7,91	8,01	F. E. KING <sup>36)</sup>

gemessenen Grössen gegenübergestellt. Aus dieser Tabelle sowie aus Tab. 3 ist ersichtlich, dass Gleichung (1) eine Voraussage der Aciditätskonstanten mit einem erstaunlich hohen Mass an Präzision zulässt. Die Standardabweichung der berechneten von den gemessenen Grössen der untersuchten 42 Verbindungen ist mit  $0,09 \text{ pK}_{\text{MCS}}^*$ -Einheiten lediglich etwa doppelt so gross wie der Standardfehler einer Einzelbestimmung der eingesetzten Messmethodik ( $s = 0,04 \text{ pK}_{\text{MCS}}^*$ -Einheiten)<sup>9)</sup>. Die grösste Abweichung zwischen berechneten und gemessenen Werten beträgt  $0,24 \text{ pK}_{\text{MCS}}^*$ -Einheiten und entspricht somit etwa dem durch eine 1:3-Wechselwirkung bedingten Inkrement (vgl. Tab. 3). Eine Anpassung der Inkremente für eine 1:3-Wechselwirkung sowie die Substitution am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ergibt lediglich eine Erhöhung des Beitrages um  $0,04$  auf  $0,26 \text{ pK}_{\text{MCS}}^*$ -Einheiten für die Substitution des  $\alpha$ -Wasserstoffatoms, vermag jedoch die Übereinstimmung der berechneten mit den experimentellen Daten nicht signifikant zu beeinflussen (vgl. Tab. 3).

Infolge der gegenüber dem Wasserstoffatom grösseren Raumbeanspruchung der Methylgruppe (VAN-DER-WAALS-Radius  $1,2$  bzw.  $2,0 \text{ \AA}$ <sup>37)</sup>) ist zu erwarten, dass eine 1:3-COOH:CH<sub>3</sub>-Wechselwirkung zu einer grösseren zusätzlichen Hinderung der Solvataion des korrespondierenden Anions führt, als dies für eine 1:3-COOH:H-Wechselwirkung der Fall ist. Dementsprechend sollte das Inkrement für eine 1:3-COOH:CH<sub>3</sub>-Wechselwirkung mehr als  $0,25 \text{ pK}_{\text{MCS}}^*$ -Einheiten betragen. Die an den Verbindungen XV, XXV, XXVI, XXIX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXVIII, XXXIX und XLI ermittelten Daten zeigen jedoch, dass Gleichung (1) auch ohne

<sup>14)</sup> W. G. DAUBEN, R. C. TWEIT & CHR. MANNERSKANTZ, J. Amer. chem. Soc. *76*, 4420 (1954).

<sup>15)</sup> R. E. PINCOCK, E. GRIGAT & P. D. BARTLETT, J. Amer. chem. Soc. *81*, 6332 (1959).

<sup>16)</sup> U. GHATAK, N. SAHA & P. C. DUTTA, J. Amer. chem. Soc. *79*, 4487 (1957).

<sup>17)</sup> R. F. C. BROWN, Privatmitteilung; vgl. auch W. SIMON, *Chimia* *16*, 312 (1962).

<sup>18)</sup> A. K. BOSE, *Chemistry & Ind.* *1960*, 1104; A. K. BOSE & W. A. STRUCK, *ibid.* *1959*, 1628.

<sup>19)</sup> O. E. EDWARDS, A. NICOLSON & M. M. RODGER, *Canad. J. Chemistry* *38*, 663 (1960); V. GALÍK, J. KUTHAM & F. PETRÚ, *Chemistry & Ind.* *1960*, 722.

<sup>20)</sup> R. E. IRELAND & J. NEWBOULD, *J. org. Chemistry* *27*, 1930 (1962); W. ANTKOWIAK, J. W. AP-SIMON & O. E. EDWARDS, *ibid.* *27*, 1930 (1962).

<sup>21)</sup> W. KLYNE, *J. chem. Soc.* *1953*, 3072.

<sup>22)</sup> J. W. AP-SIMON & O. E. EDWARDS, *Canad. J. Chemistry* *39*, 2543 (1961).

<sup>23)</sup> A. W. BURGSTALLER & L. R. WORDEN, *J. Amer. chem. Soc.* *83*, 2587 (1961).

<sup>24)</sup> K. W. GOPINATH, T. R. GOVINDACHARI, P. C. PARTHASARATHY & N. VISWANATHAN, *Helv.* *44*, 1040 (1961).

<sup>25)</sup> U. R. GHATAK, D. K. DATTA & S. CH. RAY, *J. Amer. chem. Soc.* *82*, 1728 (1960).

<sup>26)</sup> M. OHTA & L. OHMORI, *Pharm. Bull. (Japan)* *5*, 91, 96 (1957).

<sup>27)</sup> M. SHARMA, *Tetrahedron Letters* *23*, 1 (1960).

<sup>28)</sup> G. STORK & J. W. SCHULENBERG, *J. Amer. chem. Soc.* *84*, 284 (1962).

<sup>29)</sup> R. H. BIBLE, *Tetrahedron* *11*, 22 (1960).

<sup>30)</sup> E. WENKERT & A. TAHARA, *J. Amer. chem. Soc.* *82*, 3229 (1960); R. H. BIBLE & R. R. BURTON, *J. org. Chemistry* *26*, 1174 (1961).

<sup>31)</sup> R. C. CAMBIE, W. R. J. SIMPSON & L. D. COLEBROOK, *Tetrahedron* *19*, 209 (1963).

<sup>32)</sup> V. P. ARYA, C. ENZELL, H. ERDTMAN & T. KUBOTA, *Acta chem. scand.* *15*, 225 (1961).

<sup>33)</sup> V. P. ARYA, H. ERDTMAN & T. KUBOTA, *Tetrahedron* *16*, 255 (1961).

<sup>34)</sup> C. ENZELL & O. THEANDER, *Acta chem. scand.* *16*, 607 (1962).

<sup>35)</sup> F. LEDERER & G. OURISSON, *Tetrahedron* *17*, 205 (1961).

<sup>36)</sup> F. E. KING, D. H. GODSON & T. J. KING, *J. chem. Soc.* *1955*, 1117.

<sup>37)</sup> I. PAULING, *The Nature of the Chemical Bond*, London 1952.

Berücksichtigung der zusätzlichen Raumbeanspruchung der Methylgruppe das gesammelte Tatsachenmaterial befriedigend wiederzugeben vermag. Aus Tab. 3 ist zu entnehmen, dass eine Anpassung der Inkremente an die experimentellen Daten mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate selbst bei der Unterscheidung zwischen 1:3-COOH:H und 1:3-COOH:CH<sub>3</sub>-Wechselwirkungen zu keiner signifikanten Verbesserung in der Übereinstimmung mit experimentellen Grössen führt.

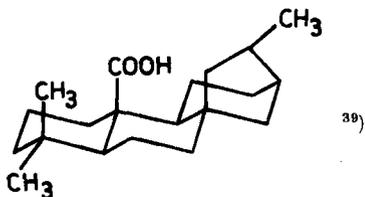
Tabelle 3. Standardabweichung der berechneten von den gemessenen Grössen

Inkrement in pK <sub>MCS</sub> <sup>*</sup> -Einheiten für Wechselwirkungen			Standardabweichung in pK <sub>MCS</sub> <sup>*</sup> -Einheiten*)	Anzahl Säuren	
COOH:H	COOH:CH <sub>3</sub>	α-C			
0,25		0,22	0,09 (0,24)	42 1	
0,25		0,26	0,08 (0,20)	33 28 42 2	Anpassung der Inkremente nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate**)
0,24	0,27	0,26	0,08 (0,20)	33 10 28 42 2	

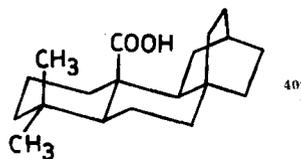
\*) Die eingeklammerten Grössen entsprechen den grössten beobachteten Abweichungen zwischen berechneten und gemessenen Werten.

\*\*\*) Da gewisse Zweifel hinsichtlich der Reinheit der Säuren XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII vorliegen, sind diese bei der Ausgleichsrechnung nicht berücksichtigt worden.

In sämtlichen untersuchten Säuren mit 1:3-COOH:CH<sub>3</sub>-Wechselwirkungen befindet sich die beteiligte Carboxyl- oder Methyl-Gruppe axialer Lage an einem endständigen Ring, so dass durch eine Verdrehung des Ringsystems aus der idealen Sesselkonformation<sup>38)</sup> das Ausmass der sterischen Hinderung der Solvation des Anions relativ zu einem nicht verdrehten Cyclohexansystem verringert wird. Diese



pK<sub>MCS</sub><sup>\*</sup>  
gemessen: 9,49  
nach (1) berechnet: 8,91

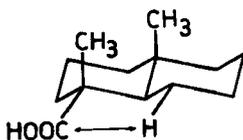


pK<sub>MCS</sub><sup>\*</sup>  
gemessen: 9,42  
nach (1) berechnet: 8,66

<sup>38)</sup> C. S. BARNES & C. DJERASSI, *Chemistry & Ind.* 1962, 177; W. KLYNE, Privatmitteilung; G. OURISSON, Vortrag anlässlich der Winterversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Basel vom 23. Februar 1963.

Verdrehung, die im wesentlichen auch in der Säuremolekel vorzuliegen hat, scheint so weit zu gehen, dass die resultierende durch 1:3-Wechselwirkungen bedingte sterische Hinderung der Solvatation des Anions für eine 1:3-COOH:CH<sub>3</sub>-Wechselwirkung bei verdrehtem Ringsystem etwa gleich gross wird wie jene für eine 1:3-COOH:H-Wechselwirkung an einem nicht oder kaum verdrehten Gerüst. Eine Bestätigung dieser Arbeitshypothese ist darin zu finden, dass Verbindungen mit starrem Skelett<sup>39) 40)</sup>, in denen die sterische Hinderung durch Verdrehung des Systems nur unwesentlich beeinflusst werden kann, die analogen durch 1:3-COOH: Ring-Wechselwirkungen verursachten Inkremente entschieden grösser sind:

Wechselwirkungen zwischen äquatorialen Substituenten (vgl. XIII) sind geometrisch äquivalent den 1:3-axial:axial-Wechselwirkungen, so dass für derartige Verbindungen Gleichung (1) mit dem Inkrement von 0,25 pK<sub>MCS</sub><sup>\*</sup>-Einheit:n ohne weiteres angewendet werden kann (vgl. z. B. XIII, XVII und XXX):



Kleine Abweichungen von der idealen Sesselkonformation scheinen die Anwendbarkeit der Gleichung (1) nicht zu beeinträchtigen (vgl. z. B. XIX und XXIII).

Als Voraussetzung für die Anwendbarkeit der dargelegten Regel scheinen zu gelten:

a) Die Carboxylgruppe ist Substituent eines in der Sesselkonformation vorliegenden Cyclohexan- bzw. Decalin-Gerüsts. Kleinere Verdrehungen des Ringsystems sind ohne Einfluss auf die Gültigkeit von (1).

b) Beim Vorliegen eines Konformationsgleichgewichtes ist Gleichung (1) nur dann anwendbar, wenn die Population des einen Konformeren im Rahmen der Messgenauigkeit zu vernachlässigen ist<sup>5)</sup>.

c) Da Inkrement von 0,25 pK<sub>MCS</sub><sup>\*</sup>-Einheiten gilt lediglich für 1:3-COOH:H sowie für entsprechende COOH:CH<sub>3</sub>-Wechselwirkungen, solange letztere in Ringsystemen auftreten, die eine Verdrehung aus der idealen Sesselkonformation zulassen.

d) Polare Gruppen sind nur dann vernachlässigbar, wenn durch diese keine Beeinflussung des pK<sub>MCS</sub><sup>\*</sup>-Wertes der sauren Funktion eintritt, die die erwartete Präzision übersteigt.

*Entsprechend der dargelegten Regel können an kleinen Probemengen experimentell ermittelte Aciditätskonstanten in geeigneten Fällen zur Zuordnung sowohl der Struktur als auch der Konformation von Cyclohexancarbonsäuren herangezogen werden<sup>31) 39-41)</sup>.*

*Die Autoren sind für die Überlassung der Proben zur Ausdehnung der Untersuchungen sehr dankbar.*

<sup>39)</sup> H. VORBRUEGGEN & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. 84, 2990 (1962).

<sup>40)</sup> J. W. APSIMON, O. E. EDWARDS & R. HOWE, Canad. J. Chemistry 40, 630 (1962).

<sup>41)</sup> D. H. R. BARTON & G. A. MORRISON, in L. ZECHMEISTER, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe XIX, Wien 1961, S. 187; G. KRESZE, Physikalische Methoden in der organischen Chemie, Erster Teil, Berlin 1962, S. 105; V. P. ARYA & B. G. ENGEL, Helv. 44, 1650 (1961).

**Experimentelles.** – *Aciditätskonstanten:* Sie wurden nach einem früher beschriebenen Verfahren an Mengen zwischen 0,5 und 1,5 mg durch Mikrotitration bei 25° im Lösungsmittelsystem 80 Gew.-Proz. Methylcellosolve/20 Gew.-Proz. Wasser bestimmt<sup>9)</sup>42). Die Daten der Verbindungen I bis V (vgl. Tab. 2) sind nach einem analogen Verfahren ermittelt worden und stammen aus der Arbeit von TICHÝ, JONÁŠ & SICHER<sup>6)</sup>.

*Carbonsäuren:* Die untersuchten Säuren sind uns freundlicherweise überlassen worden (vgl. Tab. 2, letzte Kolonne). Sie gelangten ohne zusätzliche Reinigung zur Messung.

Wir danken aufrichtig für die Überlassung von Proben (vgl. Tab. 2). Der eine von uns (V. P. A.) dankt dem CIBA FELLOWSHIP TRUST für die Gewährung eines CIBA POSTDOCTORAL FELLOWSHIP.

## SUMMARY

A simple rule for the estimation of acidity constants of cyclohexane-carboxylic acids is given. It may be used in the determination of the structure and conformation of these acids.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

42) W. SIMON, E. KOVÁTS, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN & E. HEILBRONNER, *Helv.* 37, 1872 (1954).

## 189. Zur Struktur des Betanidins

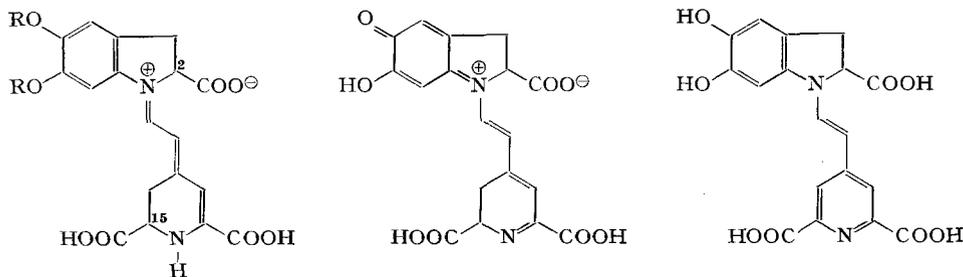
6. (vorläufige) Mitteilung<sup>1)2)</sup>

## Über die Konstitution des Randenfarbstoffes Betanin

von H. Wyler, T. J. Mabry<sup>3)</sup> und Andre S. Dreiding

(6. VI. 63)

Vor Jahresfrist haben wir die Struktur des Neobetamidins (IV), eines Umwandlungsproduktes von Betanidin, aufgeklärt und aus einem Vergleich der Protonenresonanzspektren gewisse Schlüsse auf die Struktur des Betanidins selbst gezogen<sup>2)</sup>.



I R = H, Betanidin,  $C_{18}H_{18}O_8N_2$   
II R =  $CH_3CO$ , Di-O-acetylbetanidin

III  $C_{18}H_{14}O_8N_2$

IV Neobetamidin,  $C_{18}H_{14}O_8N_2$

1) Ein Teil der hier beschriebenen Resultate wurde von H. WYLER und A. S. DREIDING an der 142. Versammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft am 8. IX. 1962 in Ftan-Scuol-Vulpera vorgetragen; *Chimia* 17, 23 (1963).

2) 5. Mitteilung; *Helv.* 45, 640 (1962).

3) Stipendiat des National Cancer Institute, United States Public Health Service, 1960/61.